

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert
Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert

Hver tablett inneholder 500 mg deferipron.

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

Hver tablett inneholder 1 000 mg deferipron.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert

Hvit til off-white, kapselformet, filmdrasjert tablett med "APO" halvert "500" påtrykt på den ene siden, og glatt på den andre. Tabletten er 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm og har delestrek. Den kan deles i to like deler.

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

Hvit til off-white, kapselformet, filmdrasjert tablett med "APO" halvert "1000" påtrykt på den ene siden, og glatt på den andre. Tabletten er 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm og har delestrek. Den kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ferriprox monoterapi er indisert for behandling av jernoverskudd hos pasienter med thalassemia major når nåværende kelateringsbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig.

Ferriprox i kombinasjon med en annen kelator (se pkt. 4.4) er indisert hos pasienter med thalassemia major når monoterapi med jern-kelator er ineffektiv, eller når forebygging eller behandling av livstruende konsekvenser forbundet med jernoverskudd (hovedsakelig overbelastning av hjertet), berettiger rask eller intensiv korleksjon (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Deferipronterapi skal innledes og holdes vedlike av en lege med erfaring i å behandle pasienter med thalassemia.

Dosering

Deferipron gis normalt som 25 mg/kg kroppsvekt, oralt, tre ganger daglig, for en total daglig dose på 75 mg/kg kroppsvekt. Dosering per kilo kroppsvekt skal beregnes til nærmeste halve tablett. Se tabellene nedenfor for anbefalte doser for kroppsvekt med 10 kg intervaller.

For å få en dose på ca. 75 mg/kg/dag, bruk antall tabletter foreslått i følgende tabellene til pasientens kroppsvekt. Kroppsvekteksempler er oppført med 10 kg intervaller.

Tabell 1a: Dosetabell for Ferriprox 500 mg filmdrasjerte tabletter

Kroppsvekt (kg)	Total daglig dose (mg)	Dosering (mg, tre ganger/dag)	Antall tabletter (tre ganger/dag)
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

Tabell 1b: Dosetabell for Ferriprox 1 000 mg filmdrasjerte tabletter

Kroppsvekt (kg)	Total daglig dose (mg)	Antall 1 000 mg tabletter*		
		Morgen	Middag	Kveld
20	1 500	0,5	0,5	0,5
30	2 250	1,0	0,5	1,0
40	3 000	1,0	1,0	1,0
50	3 750	1,5	1,0	1,5
60	4 500	1,5	1,5	1,5
70	5 250	2,0	1,5	2,0
80	6 000	2,0	2,0	2,0
90	6 750	2,5	2,0	2,5

*antall tabletter avrundet til nærmeste halve tablett

En total daglig dose over 100 mg/kg kroppsvekt anbefales ikke pga. den potensielt økte risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Dosejustering

Effekten av Ferriprox hva angår reduksjon av jern i kroppen påvirkes direkte av dosering og graden av jernoverskudd. Etter initiering av behandling med Ferriprox anbefales det at konsentrasjoner av ferritin i serum, eller andre indikatorer på kroppens jerninnhold, kontrolleres hver 2. eller 3. måned for å vurdere langtidseffekten av kelateringsregimet for kontroll av jerninnholdet i kroppen. Eventuelle dosejusteringer skal tilpasses individuelle pasienters respons og behandlingsmål (vedlikehold eller reduksjon av kroppens jerninnhold). Det bør overveies å avbryte behandlingen med deferipron dersom ferritin i serum kommer under 500 µg/l.

Dosejusteringer ved bruk sammen med andre jern-kelatorer

Hos pasienter hvor monoterapi er utilstrekkelig, kan Ferriprox brukes med deferoksamin ved standarddosen (75 mg/kg/dag), men bør ikke overstige 100 mg/kg/dag.

Når det gjelder jerninduserte hjertesvikt, bør Ferriprox på 75-100 mg/kg/dag tilsettes deferoksamin-behandlingen. Produktinformasjonen for deferoksamin bør konsulteres.

Samtidig bruk av jern-kelatorer anbefales ikke til pasienter som har serumferritin under 500 µg/l på grunn av faren for overdreven fjerning (kelatering) av jern.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med terminal nyresykdom er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

Pediatriiske populasjon

Det foreligger begrenset informasjon om bruk av deferipron hos barn mellom 6 og 10 år og ingen informasjon om bruk av deferipron hos barn under 6 år.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Sykehistorie med tilbakevendende episoder med nøytropeni.
- Sykehistorie med agranulocytose.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- På grunn av den ukjente mekanismen for deferipronindusert neutropeni, må ikke pasienter ta legemidler som er kjent for å ha tilknytning til neutropeni eller som kan forårsake agranulocytose (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nøytropeni/agranulocytose

Deferipron har vist seg å forårsake nøytropeni, inkludert agranulocytose (se pkt. 4.8 “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger”). Pasientens absolutte nøytrofiltall (ANC) bør overvåkes hver uke i det første året med behandling. For pasienter som ikke har fått Ferriprox seponert i løpet av første års behandling på grunn av en reduksjon i nøytrofiltallet, kan hyppigheten av ANC-kontroll forlenges til pasientens blodtransfusjonsintervall (hver 2.-4. uke) etter ett års behandling med deferipron.

Endringen fra ukentlig ANC-kontroll til kontroll ved hver transfusjonskonsultasjon etter 12 måneder med Ferriprox-behandling, bør vurderes for den enkelte pasient, i henhold til legens vurdering av pasientens forståelse av nødvendige tiltak for å minimere risikoen under behandlingen (se pkt. 4.4 nedenfor).

I kliniske studier har ukentlig kontroll av nøytrofiltall vært effektive mht. å identifisere tilfeller av nøytropeni og agranulocytose. Agranulocytose og nøytropeni forsvinner vanligvis når Ferriprox seponeres, men det har vært rapportert om fatale tilfeller av agranulocytose. Dersom pasienter utvikler infeksjon mens vedkommende bruker deferipron, må behandlingen avbrytes umiddelbart og nøytrofiltallet kontrolleres. Nøytrofiltallet må deretter kontrolleres oftere.

Pasientene må få beskjed om å kontakte lege dersom de får symptomer som tyder på infeksjon (for eksempel feber, sår hals og influensalignende symptomer). Seponer deferipron umiddelbart dersom pasienten får infeksjon.

Foreslått behandling av nøytropeni er skissert nedenfor. Det anbefales at en slik behandlingsprotokoll er på plass før man starter noen pasienter på deferipronbehandling.

Behandling med deferipron skal ikke startes dersom pasienten har nøytropeni. Risikoen for agranulocytose og nøytropeni er større dersom baseline ANC er mindre enn $1,5 \times 10^9/l$.

For nøytropenihendelser ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ og $> 0,5 \times 10^9/l$):

Be pasienten om umiddelbart å seponere deferipron og alle andre legemidler med potensiale til å forårsake neutropeni. Pasienten skal tilrådes å begrense kontakten med andre personer for å redusere infeksjonsfaren. Kontroller umiddelbart total antall blodceller (CBC), med kontroll av antall hvite blodceller (WBC), korrigert for nærvær av kjerneholdige røde blodceller, antall nøytrofile og antall blodplater når hendelsen diagnostiseres, og gjenta dette hver dag. Etter at pasienten har kommet seg fra nøytropeni, anbefales det å fortsatt kontrollere CBC, WBC, nøytrofile og blodplater hver uke i tre påfølgende uker, for å sikre at pasienten har blitt helt frisk. Dersom det utvikles tegn på infeksjon samtidig med nøytropeni, må man utføre hensiktsmessige dyrkninger og diagnostiske prosedyrer og starte et hensiktsmessig terapeutisk regime.

For agranulocytose ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$):

Følg retningslinjene ovenfor og gi hensiktsmessig terapi som f. eks. G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), som startes samme dag som hendelsen identifiseres. Gis daglig til tilstanden forsvinner. Isoler pasienten, og dersom dette er klinisk indisert, legg pasienten inn på sykehus.

Det foreligger begrenset informasjon vedrørende en ny behandling med legemidlet ved agranulocytose. I tilfelle nøytropeni anbefales derfor ikke en ny behandling. I tilfelle agranulocytose er ytterligere behandling kontraindisert.

Karsinogenitet/mutagenitet

Med hensyn på genotoksisitetsresultatene, kan et karsinogent potensiale hos deferipron ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Plasma sink (Zn^{2+}) konsentrasjon

Det anbefales kontroll av plasma Zn^{2+} konsentrasjon, og tilskudd av Zn^{2+} i tilfelle defisitt.

Humant immunsviktvirus (HIV)-positive eller andre pasienter med svekket immunforsvar

Det foreligger ingen data om bruk av deferipron hos HIV-positive eller hos andre pasienter med svekket immunforsvar. Gitt at deferipron kan assosieres med nøytropeni og agranulocytose, skal terapi hos pasienter med svekket immunforsvar ikke startes med mindre potensielt utbytte overgår potensielle risikoer.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon og leverfibrose

Det foreligger ingen data om bruken av deferipron hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nyre og leverfunksjon må overvåkes hos disse pasientgruppene når de behandles med deferipron. Dersom det er vedvarende økning i serum alaninaminotransferase (ALAT), skal man overveie å avbryte terapien med deferipron.

Hos thalassemia-pasienter er det en forbindelse mellom leverfibrose og jernoverskudd og/eller hepatitt C. Utvis spesiell forsiktighet for å sikre at jernkelateringen hos pasienter med hepatitt C er optimal. Hos disse pasientene anbefales nøye overvåkning av leverhistologi.

Misfarging av urin

Pasienter må informeres om at urinen kan bli rødaktig/brun pga. utskillelsen av jern-deferipronkomplekset.

Nevrologiske lidelser

Nevrologiske lidelser er observert hos barn behandlet med mer enn 2,5 ganger maksimal anbefalt dose i flere år, men har også blitt observert ved standard doser av deferipron. Forskrivere minnes om at bruk av doser over 100 mg/kg/dag ikke anbefales. Bruk av deferipron bør seponeres dersom det observeres nevrologiske lidelser (se pkt. 4.8 og 4.9).

Kombinert bruk med andre jern-kelatorer

Bruken av kombinasjonsbehandling bør vurderes fra tilfelle til tilfelle. Responsen på behandlingen skal vurderes med jevne mellomrom, og forekomsten av bivirkninger overvåkes nøye. Dødsfall og livstruende situasjoner (forårsaket av agranulocytose) har blitt rapportert ved deferipron i kombinasjon med deferoksamin. Kombinasjonsbehandling med deferoksamin anbefales ikke når monoterapi med den ene eller andre kelatoren er tilstrekkelig eller når ferritin faller under 500 µg/l. Begrensede data er tilgjengelig vedrørende kombinert bruk av Ferriprox og deferasiroks, og forsiktighet må utvises hvis man vurderer å bruke en slik kombinasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den ukjente mekanismen for deferipronindusert neutropeni, må ikke pasienter ta legemidler som er kjent for å ha tilknytning til neutropeni eller som kan forårsake agranulocytose (se pkt. 4.3).

Ettersom deferipron binder seg til metalliske kationer, eksisterer imidlertid potensialet for interaksjon mellom deferipron og treverdige kationavhengige legemidler som for eksempel aluminiumbaserte antacida. Derfor anbefales ikke samtidig inntak av aluminiumbaserte antacida og deferipron.

Sikkerheten ved samtidig bruk av deferipron og C-vitaminer har ikke blitt formelt studert. Basert på rapportert negativ interaksjon som kan oppstå mellom deferoksamin og C-vitamin, må det utvises forsiktighet når deferipron og C-vitamin gis samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av det gentoksiske potensialet hos deferipron (se pkt. 5.3) er det anbefalt at fertile kvinner bruker sikker prevensjon og unngår å bli gravide mens de blir behandlet med Ferriprox og i 6 måneder etter at behandlingen er fullført.

Menn anbefales å bruke sikker prevensjon og ikke få barn mens de bruker Ferriprox og i 3 måneder etter at behandlingen er fullført

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av deferipron hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risiko for mennesker er ukjent.

Gravide kvinner må rådes til å slutte å ta deferipron umiddelbart (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ikke kjent om deferipron skilles ut i human melk. Det har ikke vært utført prenatale og postnatale reproduksjonsstudier hos dyr. Deferipron må ikke brukes av ammende mødre. Dersom behandling er uunngåelig må amming opphøre (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ingen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterutvikling har blitt rapportert hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med deferipron i kliniske studier var kvalme, brekninger, abdominalesmerter og kromaturi, disse ble rapportert hos flere enn 10 % av pasientene. Den mest alvorlige bivirkningen rapportert under kliniske studier med deferipron var agranulocytose, definert som absolutt nøytrofiltall under $0,5 \times 10^9/l$, noe som forekom hos ca. 1 % av pasientene. Mindre alvorlige episoder av nøytropeni ble rapportert hos ca. 5 % av pasientene.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Frekvens av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Liste over bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni Agranulocytose	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Økt appetitt	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Buksmerter Oppkast	Diaré	
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Elveblest
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Leddsmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier	Kromaturi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet	
Undersøkelser		Økte leverenzymmer	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De mest alvorlige bivirkningene som er rapporterte i kliniske studier med deferipron er agranulocytose (nøytrofile $<0,5 \times 10^9/l$), med en forekomst på 1,1 % (0,6 tilfeller per 100 pasientår med behandling) (se pkt. 4.4). Data fra samlede kliniske studier hos pasienter med systemisk jernoverskudd viste at 63 % av episodene med agranulocytose forekom i løpet av de første seks månedene av behandlingen, 74 % i løpet av det første året og 26 % etter ett års behandling. Median tid til utbrudd av den første episoden med agranulocytose var 190 dager (område: 22 dager- 17,6 år) og median varighet var 10 dager i kliniske studier. Det ble observert fatale resultater i 8,3 % av episodene med agranulocytose fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Den observerte forekomsten av den mindre alvorlige formen for nøytropeni (nøytrofiler $<1,5 \times 10^9/l$) er 4,9 % (2,5 tilfeller per 100 pasientår). Denne frekvensen bør vurderes i sammenheng med den underliggende forhøyede forekomsten av nøytropeni hos thalassemia-pasienter, spesielt hos de med hypersplenisme.

Episoder med diaré, for det meste milde og forbigående, er blitt rapporterte hos pasienter som behandles med deferipron. Gastrointestinale effekter er mer hyppige i begynnelsen av terapien, og hos de fleste pasienter gir dette seg innen noen få uker uten at man må seponere behandlingen. Hos noen pasienter kan det være nyttig å redusere dosen på deferipron og deretter skalere den opp til den tidligere dosen igjen. Artropatitilfeller, som varierte fra mild smerte i et eller flere ledd, til alvorlig artritt med effusjon og signifikant tapt funksjonsevne, er også blitt rapporterte hos pasienter som ble behandlet med deferipron. Mild artropati er generelt forbigående.

Det er rapportert økte verdier av leverenzymmer i serum hos enkelte pasienter som bruker deferipron. Hos størstedelen av disse pasientene var økningen asymptomatisk og forbigående, og gikk tilbake til baseline uten seponering eller reduksjon av dosen med deferipron (se pkt. 4.4).

Noen pasienter fikk økning av fibrose i forbindelse med en økning av jernoverskudd eller hepatitt C.

Lavt sink plasmanivå har vært assosiert med deferipron hos et mindretall av pasientene. Nivået normaliserte seg med oralt sinksupplement.

Det er observert nevrologiske lidelser (som cerebellære symptomer, diplopi, lateral nystagmus, nedsatt psykomotorisk funksjon, håndbevegelser og aksial hypotoni) hos barn som frivillig hadde fått over 2,5 ganger maksimalt anbefalt dose på 100 mg/kg/dag i flere år. Episoder med hypotoni, manglende stabilitet, manglende evne til å gå og hypertoni med manglende evne til å bevege armer og ben har blitt rapportert hos barn som har fått standarddoser med deferipron etter markedsføring. De nevrologiske lidelsene gikk gradvis tilbake etter seponering av deferipron (se pkt. 4.4 og 4.9).

Sikkerhetsprofilen for kombinasjonsbehandling (deferipron og deferoxamin) som ble observert i kliniske studier, etter markedsføring eller i offentlig litteratur var i samsvar med det som kjennetegnes ved monoterapi.

Data fra den samlede sikkerhetsdatabasen fra kliniske studier (1 343 pasientår med eksponering for Ferriprox monoterapi og 244 pasientår med eksponering for Ferriprox og deferoxamin) viste statistisk signifikant ($p < 0,05$) forskjeller i forekomsten av bivirkninger basert på organklassesystem for "Hjertesykdommer", "Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett" og "Sykdommer i nyre og urinveier". Insidensen av "Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett" og "Sykdommer i nyre og urinveier" ble lavere i løpet av kombinasjonsbehandling enn med monoterapi, mens forekomsten av "Hjertesykdommer" var høyere under kombinasjonsbehandling enn monoterapi. Den høyere frekvensen av "Hjertesykdommer" som ble rapportert ved kombinasjonsbehandling enn monoterapi var muligens på grunn av en høyere forekomst av pre-eksisterende hjerteproblemer hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling. Nøye overvåking av hjerteproblemer hos pasienter på kombinasjonsbehandling er påkrevet (se pkt. 4.4).

Forekomsten av bivirkninger som ble rapportert hos 18 barn og 97 voksne som ble behandlet med kombinasjonsterapi, var ikke signifikant forskjellig mellom de to aldersgruppene, med unntak av forekomsten av artropati (11,1 % hos barn vs. ingen hos voksne, $p=0,02$). Evaluering av frekvensen av reaksjoner per 100 pasientår med eksponering viste at bare frekvensen av diaré var signifikant høyere hos barn (11,1) enn hos voksne (2,0, $p=0,01$).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert noen tilfeller av akutt overdose. Det har imidlertid blitt observert nevrologiske forstyrrelser (som f.eks. cerebellær symptomer, diplopi, lateral nystagmus, redusert psykomotorisk energi, håndbevegelser og aksial hypotoni) hos barn som frivillig hadde fått over 2,5 ganger maksimalt anbefalt dose på 100 mg/kg/dag i flere år. De nevrologiske forstyrrelsene gikk gradvis tilbake etter seponering av deferipron.

Ved overdose er det nødvendig med nøye klinisk overvåking av pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske preparater, jernkelaterende midler, ATC-kode: V03AC02

Virkningsmekanisme

Det aktive stoffet er deferipron (3-hydroksy-1,2-dimetylpyridin-4-en), en bidentat ligand som bindes til jern i molarforholdet 3:1.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske studier har demonstrert at Ferriprox er effektiv i å fremme jernutskillelse, og at en total dose på 75 mg/kg per dag kan hindre progresjonen av jernakkumulasjon som vurdert ved serumferritin, hos pasienter med transfusjonsavhengig thalassemia. Data hentet fra publisert litteratur angående studier om jernbalanse hos pasienter med thalassemia major viser at bruk av Ferriprox samtidig med deferoksamin (samtidig bruk av begge kelatorene i løpet av samme dag, enten samtidig eller sekvensielt, f.eks. Ferriprox i løpet av dagen og deferoksamin i løpet av natten) fremmer større jernutskillelse enn hvert av legemidlene alene. Doser av Ferriprox i disse studiene varierte fra 50 til 100 mg/kg/dag og doser av deferoksamin var fra 40 til 60 mg/kg/dag. Men kelateringsterapi beskytter ikke nødvendigvis mot jernindusert organskade.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske effektstudier ble gjennomført med 500 mg filmdrasjerte tabletter.

Studiene LA16-0102, LA-01 og LA08-9701 sammenlignet effekten av Ferriprox med effekten av deferoksamin ved kontroll av serum ferritin hos pasienter med transfusjonsavhengig talassemi. Ferriprox og deferoksamin var likeverdige når det gjaldt å fremme netto stabilisering eller reduksjon av kroppens jerninnhold, til tross for kontinuerlig administrering av jerntransfusjon hos disse

pasientene (det var ingen forskjell i andelen av pasienter med negativ tendens i serum ferritin mellom de to behandlingsgruppene ved regresjonsanalyse; $p > 0,05$).

En magnetisk resonans tomografi (MRI)-metode, T2*, ble også brukt til å kvantifisere jernnivået i hjertet. Jernoverskudd forårsaker konsentrasjonsavhengig svekking av MRI T2* signal, og økte jernnivåer i hjertet reduserer således MRI T2* verdier i hjertet. MRI T2* verdier på under 20 ms representerer jernoverskudd i hjertet. En økning av MRI T2* ved behandling er en indikasjon på at jern fjernes fra hjertet. Det er dokumentert en positiv korrelasjon mellom MRI T2*-verdier og hjertefunksjon (målt ved venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF)).

Studie LA16-0102 sammenlignet effekten av Ferriprox med effekten av deferoksamin med hensyn til reduksjon av jernoverskudd i hjertet og forbedring av hjertefunksjonen (som målt ved LVEF) hos pasienter med transfusjonsavhengig talassemi. 61 pasienter med jernoverskudd i hjertet som tidligere hadde fått behandling med deferoksamin ble randomisert enten til å fortsette med deferoksamin (gjennomsnittlig dose 43 mg/kg/dag; N=31) eller bytte til Ferriprox (gjennomsnittlig daglig dose 92 mg/kg/dag N=29). I løpet av studiens 12-måneders varighet var Ferriprox bedre enn deferoksamin med hensyn til å redusere jernmengden i hjertet. Det var en forbedring i hjertets T2* på over 3 ms hos pasienter som ble behandlet med Ferriprox sammenlignet med en forandring på ca. 1 ms hos pasienter behandlet med deferoksamin. På samme tid hadde LVEF økt fra baseline med $3,07 \pm 3,58$ absolutte enheter (%) i Ferriprox-gruppen og med $0,32 \pm 3,38$ absolutte enheter (%) i deferoksamin-gruppen (forskjellen mellom gruppene; $p=0,003$).

Studie LA12-9907 sammenlignet overlevelse, innsidens av hjertesykdom og progresjon av hjertesykdom hos 129 pasienter med thalassemi major som hadde fått behandling i minst 4 år med Ferriprox (N=54) eller deferoksamin (N=75). Kardiale endepunkt ble vurdert ved ekkokardiografi, elektrokardiografi, New York Heart Association klassifisering og dødsfall grunnet hjertesykdom. Det var ingen signifikant forskjell i prosentandelen av pasienter med hjertesvikt ved første kontroll (13 % for Ferriprox vs. 16 % for deferoksamin). Av pasientene med hjertesvikt ved første kontroll hadde ingen som ble behandlet med deferipron sammenlignet med fire (33 %) som ble behandlet med deferoksamin en forverring i hjertets status ($p=0,245$). Nydiagnostisert hjertesvikt forekom hos 13 (20,6 %) deferoksaminbehandlede pasienter og hos 2 (4,3 %) Ferriproxbehandlede pasienter som ikke hadde noen hjertesykdom ved første kontroll ($p=0,013$). Generelt viste færre Ferriproxbehandlede pasienter enn deferoksaminbehandlede pasienter en forverring av hjertesvikt fra første til siste kontroll (4 % vs. 20 %, $p=0,007$).

Data fra publisert litteratur er i overensstemmelse med resultatene fra de selskaps-sponsede studiene, dvs. de viser mindre hjertesykdom og/eller økt overlevelse hos pasienter behandlet med Ferriprox enn hos pasienter behandlet med deferoksamin.

En randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie evaluerte effekten av samtidig behandling med Ferriprox og deferoksamin hos pasienter med thalassemi major, som tidligere har fått standard kelatering-monoterapi med subkutane deferoksamin og hadde mild til moderat jernbelastning på hjertet (myokardial T2* fra 8-20 ms). Etter randomisering fikk 32 pasienter deferoksamin (34,9 mg/kg/dag i 5 dager/uke) og Ferriprox (75 mg/kg/dag) og 33 pasienter fikk deferoksamin monoterapi (43,4 mg/kg/dag i 5 dager/uke). Etter ett års studiebehandling, opplevde pasienter som fikk samtidig kelateringsbehandling en betydelig større reduksjon i ferritin (fra 1 574 $\mu\text{g/l}$ til 598 $\mu\text{g/l}$ ved samtidig behandling vs. 1 379 $\mu\text{g/l}$ til 1 146 $\mu\text{g/l}$ med deferoksamin som monoterapi, $p < 0,001$), og signifikant større reduksjon i myokardialt jernoverskudd, som ble påvist ved en økning i MRI T2* (fra 11,7 ms til 17,7 ms med samtidig behandling vs. 12,4 ms til 15,7 ms med deferoksamin som monoterapi, $p=0,02$) og betydelig større reduksjon i jernkonsentrasjon i leveren, også påvist ved en økning i MRI T2* (fra 4,9 ms til 10,7 ms med samtidig behandling vs. 4,2 ms til 5,0 ms med deferoksamin som monoterapi, $p < 0,001$).

Studie LA37-1111 ble utført for å evaluere effekten av enkle terapeutiske (33 mg/kg) og supratrapautiske (50 mg/kg) orale doser av deferipron på lengden av hjertets QT-intervaller hos friske forsøkspersoner. Den maksimale forskjellen mellom LS-gjennomsnittet for den terapeutiske dosen og placebo var 3,01 ms (95 % ensidig UCL: 5,01 ms) og mellom LS-gjennomsnittet for supratrapautisk

dose og placebo var 5,23 ms (95 % ensidig UCL: 7,19 ms). Det ble konkludert at Ferriprox ikke fører til noen signifikant forlengelse av QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Deferipron absorberes raskt fra øvre delen av fordøyelseskanalen. Maksimum serumkonsentrasjon oppnås 45 til 60 minutter etter en enkelt dose hos fastende pasienter. Dette kan utvides til 2 timer hos pasienter som har spist.

Etter en dose på 25 mg/kg, har minimum serumkonsentrasjoner vært detektert hos pasienter som har spist (85 µmol/l) mot de som har fastet (126 µmol/l), selv om det ikke var noen reduksjon i mengden deferipron som ble absorbert når det ble gitt sammen med mat.

Biotransformasjon

Deferipron metaboliseres hovedsakelig til konjugert glukuronid. Denne metabolitten mangler jernbindende evne pga. inaktivering av 3-hydroksygruppe av deferipron. Maksimum serumkonsentrasjon av glukuronid inntreffer 2 til 3 timer etter at deferipron gis.

Eliminasjon

Hos mennesker elimineres deferipron hovedsakelig via nyrene. 75 % til 90 % av inntatt dose er rapportert som gjenvunnet i urinen de første 24 timene, i form av fri deferipron, glukuronidmetabolitten og jern-deferipronkomplekset. Det er rapportert om en variert mengde eliminering via avføringen. Halveringstiden hos de fleste pasienter er 2 til 3 timer.

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble utført en åpen, ikke-randomisert, parallellgruppe, klinisk studie for å evaluere effekten på nedsatt nyrefunksjon vedrørende sikkerhet, tolerabilitet og farmakokinetikk av én 33 mg/kg oral enkeltdose Ferriprox filmdrasjerte tablett. Forsøkspersonene ble kategorisert i 4 grupper basert på estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR): friske frivillige (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), lett nedsatt nyrefunksjon (60-89 ml/min/1,73 m²), moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Systemisk eksponering av deferipron og metabolitten deferipron 3-O-glukuronid ble målt ved hjelp av PK-parametrene C_{max} og AUC.

Uansett grad av nedsatt nyrefunksjon, ble det meste av Ferriprox-dosen skilt ut i urin i løpet av de første 24 timene som deferipron 3-O-glukuronid. Det ble ikke registrert noen signifikant effekt på nedsatt nyrefunksjon ved systemisk eksponering av deferipron. Systemisk eksponering av inaktiv 3-O-glukuronid økte med redusert eGFR. Basert på resultatene fra studien, er det ikke nødvendig å justere doseregimet for Ferriprox hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med terminal nyresykdom er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble utført en åpen, ikke-randomisert, parallellgruppe, klinisk studie for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på sikkerhet, toleranse og farmakokinetikk av én 33 mg/kg oral enkeltdose Ferriprox filmdrasjerte tablett. Forsøkspersonene ble kategorisert i 3 grupper ut fra Child-Pugh klassifiseringsskår: friske frivillige, lett nedsatt leverfunksjon (Klasse A: 5-6 poeng) og moderat nedsatt leverfunksjon (Klasse B: 7-9 poeng). Systemisk eksponering av deferipron og metabolitten deferiprone 3-O-glukuronid ble målt ved hjelp av PK-parametrene C_{max} og AUC. Det var ingen forskjell i AUC for deferipron i behandlingsgruppene, men C_{max} ble redusert med 20 % hos forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Deferipron-3-O-glukuronid AUC ble redusert med 10 % og C_{max} med 20 % hos forsøkspersoner med

lett og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. En alvorlig bivirkning med akutt lever- og nyreskade ble observert hos én forsøksperson med moderat nedsatt leverfunksjon. Basert på resultatene fra studien, er det ikke nødvendig å justere doseregimet for Ferriprox hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Innvirkningen av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for deferipron og deferipron 3-*O*-glukuronid er ikke evaluert. Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier er utført hos dyrearter som mus, rotter, kaniner, hunder og aper.

De mest vanlige funnene hos dyr uten jernoverskudd ved doser på 100 mg/kg/dag og høyere, var hematologiske effekter slik som benmarg hypocellularitet, og redusert hvite blodceller (WBC), røde blodceller (RBC) og/eller blodplattetall i perifert blod.

Atrofi av thymus, lymfevev og testis, og hypertrofi av binyrene, ble rapportert ved doser på 100 mg/kg/dag eller høyere hos dyr uten jernoverskudd.

Det er ikke blitt utført karsinogenitetsstudier hos dyr med deferipron. Det gentoksiske potensialet hos deferipron ble evaluert i et sett av *in vitro*- og *in vivo* tester. Deferipron viste ingen direkte mutagene egenskaper, men det viste klastogene egenskaper i *in vitro*-prøver og hos dyr.

Deferipron var teratogent og embryotoksisk i reproduksjonsstudier hos drektige rotter og kaniner uten jernoverskudd, ved doser minst så lave som 25 mg/kg/dag. Ingen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterutvikling ble rapportert hos hann- og hunnrotter uten jernoverskudd som mottok deferipron oralt med doser inntil 75 mg/kg to ganger daglig i 28 dager (hann) eller 2 uker (hunn) i forkant av paring og inntil avslutning (hann) eller gjennom tidlig svangerskap (hunn). Hos hunner førte alle de testede doser til en effekt på brunstsyklusen slik at tiden til bekreftet paring ble forsinket.

Ingen prenatale og postnatale reproduksjonsstudier er utført hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Kolloid vannfri silika

Belegg

Hypromellose
Makrogol 3350
Titandioksid

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne

Metylcellulose 12 til 18 mPas
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Belegg
Hypromellose 2910
Hydroksypropyl cellulose
Makrogol 8000
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert

5 år.

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

4 år.

Brukes innen 50 dager etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Sørg for at boksen er godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret polypropylen lukkeanordning.
Pakning med 100 tabletter.

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret polypropylen lukkeanordning og tørkemiddel.
Pakning med 50 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert

EU/1/99/108/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. august 1999

Datoen for siste fornyelse: 21. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette medisinske legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferriprox 100 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 100 mg deferipron (25 g deferipron i 250 ml og 50 g deferipron i 500 ml).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 0,4 mg paraoransje (E110).
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Gjennomsiktig væske med rødoransje farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ferriprox monoterapi er indisert for behandling av jernoverskudd hos pasienter med thalassemia major når nåværende kelateringsbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig.

Ferriprox i kombinasjon med en annen kelator (se pkt. 4.4) er indisert hos pasienter med thalassemia major når monoterapi med jern-kelator er ineffektiv, eller når forebygging eller behandling av livstruende konsekvenser forbundet med jernoverskudd (hovedsakelig overbelastning av hjertet), berettiger rask eller intensiv korreksjon (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Deferipronterapi skal innledes og holdes vedlike av en lege med erfaring i å behandle pasienter med thalassemia.

Dosering

Deferipron gis normalt som 25 mg/kg kroppsvekt, oralt, tre ganger daglig, for en total daglig dose på 75 mg/kg kroppsvekt. Dose pr. kilogram kroppsvekt skal beregnes til nærmeste 2,5 ml. Se tabellen nedenfor for anbefalte doser for kroppsvekt med 10 kg intervaller.

Doser over 100 mg/kg/dag anbefales ikke pga. den potensielt økte risikoen for bivirkninger: kronisk administrasjon av over 2,5 ganger maksimalt anbefalt dose er forbundet med nevrologiske lidelser

For å oppnå en dose på ca. 75 mg/kg/dag, bruker du mengden mikstur, oppløsning som anbefales i den følgende tabellen for pasientens kroppsvekt. Kroppsvekteksempler er oppført med 10 kg intervaller.

Tabell 1: Dosestabell for Ferriprox 100 mg/ml mikstur, oppløsning

Kroppsvekt (kg)	Total daglig dose (mg)	Dosering (mg, tre ganger/dag)	ml mikstur, oppløsning (tre ganger/dag)
20	1 500	500	5,0
30	2 250	750	7,5
40	3 000	1 000	10,0
50	3 750	1 250	12,5
60	4 500	1 500	15,0
70	5 250	1 750	17,5
80	6 000	2 000	20,0
90	6 750	2 250	22,5

En total daglig dose over 100 mg/kg kroppsvikt anbefales ikke pga. den potensielt økte risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Dosejustering

Effekten av Ferriprox hva angår reduksjon av jern i kroppen påvirkes direkte av dosering og graden av jernoverskudd. Etter initiering av behandling med Ferriprox anbefales det at konsentrasjoner av ferritin i serum, eller andre indikatorer på kroppens jerninnhold, kontrolleres hver 2. eller 3. måned for å vurdere langtidseffekten av kelateringsregimet for kontroll av jerninnholdet i kroppen. Eventuelle dosejusteringer skal tilpasses individuelle pasienters respons og behandlingsmål (vedlikehold eller reduksjon av kroppens jerninnhold). Det bør overveies å avbryte behandlingen med deferipron dersom ferritin i serum kommer under 500 µg/l.

Dosejusteringer ved bruk sammen med andre jern-kelatorer

Hos pasienter hvor monoterapi er utilstrekkelig, kan Ferriprox brukes med deferoksamin ved standarddosen (75 mg/kg/dag), men bør ikke overstige 100 mg/kg/dag.

Når det gjelder jerninduserte hjertesvikt, bør Ferriprox på 75-100 mg/kg/dag tilsettes deferoksamin-behandlingen. Produktinformasjonen for deferoksamin bør konsulteres.

Samtidig bruk av jern-kelatorer anbefales ikke til pasienter som har serumferritin under 500 µg/l på grunn av faren for overdreven fjerning (kelatering) av jern.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med terminal nyresykdom er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

Pediatrike populasjon

Det foreligger begrenset informasjon om bruk av deferipron hos barn mellom 6 og 10 år og ingen informasjon om bruk av deferipron hos barn under 6 år.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Sykehistorie med tilbakevendende episoder med nøytropeni.

- Sykehistorie med agranulocytose.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- På grunn av den ukjente mekanismen for deferipronindusert neutropeni, må ikke pasienter ta legemidler som er kjent for å ha tilknytning til neutropeni eller som kan forårsake agranulocytose (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nøytropeni/agranulocytose

Deferipron har vist seg å forårsake nøytropeni, inkludert agranulocytose (se pkt. 4.8 “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger”). Pasientens absolutte nøytrofiltall (ANC) bør overvåkes hver uke i det første året med behandling. For pasienter som ikke har fått Ferriprox seponert i løpet av første års behandling på grunn av en reduksjon i nøytrofiltallet, kan hyppigheten av ANC-kontroll forlenges til pasientens blodtransfusjonsintervall (hver 2.-4. uke) etter ett års behandling med deferipron.

Endringen fra ukentlig ANC-kontroll til kontroll ved hver transfusjonskonsultasjon etter 12 måneder med Ferriprox-behandling, bør vurderes for den enkelte pasient, i henhold til legens vurdering av pasientens forståelse av nødvendige tiltak for å minimere risikoen under behandlingen (se pkt. 4.4 nedenfor).

I kliniske studier har ukentlig kontroll av nøytrofiltall vært effektive mht. å identifisere tilfeller av nøytropeni og agranulocytose. Agranulocytose og nøytropeni forsvinner vanligvis når Ferriprox seponeres, men det har vært rapportert om fatale tilfeller av agranulocytose. Dersom pasienter utvikler infeksjon mens vedkommende bruker deferipron, må behandlingen avbrytes umiddelbart og nøytrofiltallet kontrolleres. Nøytrofiltallet må deretter kontrolleres oftere.

Pasientene må få beskjed om å kontakte lege dersom de får symptomer som tyder på infeksjon (for eksempel feber, sår hals og influensalignende symptomer). Seponer deferipron umiddelbart dersom pasienten får infeksjon.

Foreslått behandling av nøytropeni er skissert nedenfor. Det anbefales at en slik behandlingsprotokoll er på plass før man starter noen pasienter på deferipronbehandling.

Behandling med deferipron skal ikke startes dersom pasienten har nøytropeni. Risikoen for agranulocytose og neutropeni er større dersom baseline ANC er mindre enn $1,5 \times 10^9/l$.

For nøytropenihendelser ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ og $> 0,5 \times 10^9/l$):

Be pasienten om umiddelbart å seponere deferipron og alle andre legemidler med potensiale til å forårsake neutropeni. Pasienten skal tilrådes å begrense kontakten med andre personer for å redusere infeksjonsfaren. Kontroller umiddelbart total antall blodceller (CBC), med kontroll av antall hvite blodceller (WBC), korrigert for nærvær av kjerneholdige røde blodceller, antall nøytrofile og antall blodplater når hendelsen diagnostiseres, og gjenta dette hver dag. Etter at pasienten har kommet seg fra nøytropeni, anbefales det å fortsatt kontrollere CBC, WBC, nøytrofile og blodplater hver uke i tre påfølgende uker, for å sikre at pasienten har blitt helt frisk. Dersom det utvikles tegn på infeksjon samtidig med nøytropeni, må man utføre hensiktsmessige dyrkninger og diagnostiske prosedyrer og starte et hensiktsmessig terapeutisk regime.

For agranulocytose ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$):

Følg retningslinjene ovenfor og gi hensiktsmessig terapi som f. eks. G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), som startes samme dag som hendelsen identifiseres. Gis daglig til tilstanden forsvinner. Isoler pasienten, og dersom dette er klinisk indisert, legg pasienten inn på sykehus.

Det foreligger begrenset informasjon vedrørende en ny behandling med legemidlet ved agranulocytose. I tilfelle nøythropeni anbefales derfor ikke en ny behandling. I tilfelle agranulocytose er ytterligere behandling kontraindisert.

Karsinogenitet/mutagenitet

Med hensyn på genotoksisitetsresultatene, kan et karsinogent potensiale hos deferipron ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Plasma sink (Zn^{2+}) konsentrasjon

Det anbefales kontroll av plasma Zn^{2+} konsentrasjon, og tilskudd av Zn^{2+} i tilfelle defisitt.

Humant immunsviktvirus (HIV)-positive eller andre pasienter med svekket immunforsvar

Det foreligger ingen data om bruk av deferipron hos HIV-positive eller hos andre pasienter med svekket immunforsvar. Gitt at deferipron kan assosieres med nøythropeni og agranulocytose, skal terapi hos pasienter med svekket immunforsvar ikke startes med mindre potensielt utbytte overgår potensielle risikoer.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon og leverfibrose

Det foreligger ingen data om bruken av deferipron hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nyre og leverfunksjon må overvåkes hos disse pasientgruppene når de behandles med deferipron. Dersom det er vedvarende økning i serum alaninaminotransferase (ALAT), skal man overveie å avbryte terapien med deferipron.

Hos thalassaemia-pasienter er det en forbindelse mellom leverfibrose og jernoverskudd og/eller hepatitt C. Utvis spesiell forsiktighet for å sikre at jernkelateringen hos pasienter med hepatitt C er optimal. Hos disse pasientene anbefales nøye overvåkning av leverhistologi.

Misfarging av urin

Pasienter må informeres om at urinen kan bli rødaktig/brun pga. utskillelsen av jern-deferipronkomplekset.

Nevrologiske lidelser

Nevrologiske lidelser er observert hos barn behandlet med mer enn 2,5 ganger maksimal anbefalt dose i flere år, men har også blitt observert ved standard doser av deferipron. Forskrivere minnes om at bruk av doser over 100 mg/kg/dag ikke anbefales. Bruk av deferipron bør seponeres dersom det observeres nevrologiske lidelser (se pkt. 4.8 og 4.9).

Kombinert bruk med andre jern-kelatorer

Bruken av kombinasjonsbehandling bør vurderes fra tilfelle til tilfelle. Responsen på behandlingen skal vurderes med jevne mellomrom, og forekomsten av bivirkninger overvåkes nøye. Dødsfall og livstruende situasjoner (forårsaket av agranulocytose) har blitt rapportert ved deferipron i kombinasjon med deferoxamin. Kombinasjonsbehandling med deferoxamin anbefales ikke når monoterapi med den ene eller andre kelatoren er tilstrekkelig eller når ferritin faller under 500 $\mu\text{g/l}$. Begrensede data er tilgjengelig vedrørende kombinert bruk av Ferriprox og deferasiroks, og forsiktighet må utvises hvis man vurderer å bruke en slik kombinasjon.

Hjelpestoffer

Ferriprox mikstur, oppløsning inneholder fargestoffet paraoransje (E110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den ukjente mekanismen for deferipronindusert neutropeni, må ikke pasienter ta legemidler som er kjent for å ha tilknytning til neutropeni eller som kan forårsake agranulocytose (se pkt. 4.3).

Ettersom deferipron binder seg til metalliske kationer, eksisterer imidlertid potensialet for interaksjon mellom deferipron og treverdige kationavhengige legemidler som for eksempel aluminiumbaserte antacida. Derfor anbefales ikke samtidig inntak av aluminiumbaserte antacida og deferipron.

Sikkerheten ved samtidig bruk av deferipron og C-vitaminer har ikke blitt formelt studert. Basert på rapportert negativ interaksjon som kan oppstå mellom deferoksamin og C-vitamin, må det utvises forsiktighet når deferipron og C-vitamin gis samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av det gentoksiske potensialet hos deferipron (se pkt. 5.3) er det anbefalt at fertile kvinner bruker sikker prevensjon og unngår å bli gravide mens de blir behandlet med Ferriprox og i 6 måneder etter at behandlingen er fullført.

Menn anbefales å bruke sikker prevensjon og ikke få barn mens de bruker Ferriprox og i 3 måneder etter at behandlingen er fullført.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av deferipron hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risiko for mennesker er ukjent.

Gravide kvinner må rådes til å slutte å ta deferipron umiddelbart (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ikke kjent om deferipron skilles ut i human melk. Det har ikke vært utført prenatale og postnatale reproduksjonsstudier hos dyr. Deferipron må ikke brukes av ammende mødre. Dersom behandling er uunngåelig må amming opphøre (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ingen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterstadieutvikling ble rapportert hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med deferipron i kliniske studier var kvalme, brekninger, abdominalesmerter og kromaturi, disse ble rapportert hos flere enn 10 % av pasientene. Den mest alvorlige bivirkningen rapportert under kliniske studier med deferipron var agranulocytose, definert som absolutt nøytrofilitall under $0,5 \times 10^9/l$, noe som forekom hos ca. 1 % av pasientene. Mindre alvorlige episoder av nøytropeni ble rapportert hos ca. 5 % av pasientene.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Frekvens av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Liste over bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni Agranulocytose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Økt appetitt	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Buk smerter Oppkast	Diaré	
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Elveblest
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Leddsmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier	Kromaturi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet	
Undersøkelser		Økte leverenzymmer	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De mest alvorlige bivirkningene som er rapporterte i kliniske studier med deferipron er agranulocytose (nøytrofile $< 0,5 \times 10^9/l$), med en forekomst på 1,1 % (0,6 tilfeller per 100 pasientår med behandling) (se pkt. 4.4). Data fra samlede kliniske studier hos pasienter med systemisk jernoverskudd viste at 63 % av episodene med agranulocytose forekom i løpet av de første seks månedene av behandlingen, 74 % i løpet av det første året og 26 % etter ett års behandling. Median tid til utbrudd av den første episoden med agranulocytose var 190 dager (område: 22 dager- 17,6 år) og median varighet var 10 dager i kliniske studier. Det ble observert fatale resultater i 8,3 % av episodene med agranulocytose fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Den observerte forekomsten av den mindre alvorlige formen for nøytropeni (nøytrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$) er 4,9 % (2,5 tilfeller per 100 pasientår). Denne frekvensen bør vurderes i sammenheng med den underliggende forhøyede forekomsten av nøytropeni hos thalassemia-pasienter, spesielt hos de med hypersplenisme.

Episoder med diaré, for det meste milde og forbigående, er blitt rapporterte hos pasienter som behandles med deferipron. Gastrointestinale effekter er mer hyppige i begynnelsen av terapien, og hos de fleste pasienter gir dette seg innen noen få uker uten at man må seponere behandlingen. Hos noen

pasienter kan det være nyttig å redusere dosen på deferipron og deretter skalere den opp til den tidligere dosen igjen. Artropatitilfeller, som varierte fra mild smerte i et eller flere ledd, til alvorlig artritt med effusjon og signifikant tapt funksjonsevne, er også blitt rapporterte hos pasienter som ble behandlet med deferipron. Mild artropati er generelt forbigående.

Det er rapportert økte verdier av leverenzymmer i serum hos enkelte pasienter som bruker deferipron. Hos størstedelen av disse pasientene var økningen asymptomatisk og forbigående, og gikk tilbake til baseline uten seponering eller reduksjon av dosen med deferipron (se pkt. 4.4).

Noen pasienter fikk økning av fibrose i forbindelse med en økning av jernoverskudd eller hepatitt C.

Lavt sink plasmanivå har vært assosiert med deferipron hos et mindretall av pasientene. Nivået normaliserte seg med oralt sinksupplement.

Det er observert nevrologiske lidelser (som cerebellære symptomer, diplopi, lateral nystagmus, nedsatt psykomotorisk funksjon, håndbevegelser og aksial hypotoni) hos barn som frivillig hadde fått over 2,5 ganger maksimalt anbefalt dose på 100 mg/kg/dag i flere år. Episoder med hypotoni, manglende stabilitet, manglende evne til å gå og hypertoni med manglende evne til å bevege armer og ben har blitt rapportert hos barn som har fått standarddoser med deferipron etter markedsføring. De nevrologiske lidelsene gikk gradvis tilbake etter seponering av deferipron (se pkt. 4.4 og 4.9).

Sikkerhetsprofilen for kombinasjonsbehandling (deferipron og deferoksamin) som ble observert i kliniske studier, etter markedsføring eller i offentlig litteratur var i samsvar med det som kjennetegnes ved monoterapi.

Data fra den samlede sikkerhetsdatabasen fra kliniske studier (1 343 pasientår med eksponering for Ferriprox monoterapi og 244 pasientår med eksponering for Ferriprox og deferoksamin) viste statistisk signifikant ($p < 0,05$) forskjeller i forekomsten av bivirkninger basert på organklassesystem for "Hjertesykdommer", "Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett" og "Sykdommer i nyre og urinveier". Insidensen av "Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett" og "Sykdommer i nyre og urinveier" ble lavere i løpet av kombinasjonsbehandling enn med monoterapi, mens forekomsten av "Hjertesykdommer" var høyere under kombinasjonsbehandling enn monoterapi. Den høyere frekvensen av "Hjertesykdommer" som ble rapportert ved kombinasjonsbehandling enn monoterapi var muligens på grunn av en høyere forekomst av pre-eksisterende hjerteproblemer hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling. Nøye overvåking av hjerteproblemer hos pasienter på kombinasjonsbehandling er påkrevet (se pkt. 4.4).

Forekomsten av bivirkninger som ble rapportert hos 18 barn og 97 voksne som ble behandlet med kombinasjonsterapi, var ikke signifikant forskjellig mellom de to aldersgruppene, med unntak av forekomsten av artropati (11,1 % hos barn vs. ingen hos voksne, $p = 0,02$). Evaluering av frekvensen av reaksjoner per 100 pasientår med eksponering viste at bare frekvensen av diaré var signifikant høyere hos barn (11,1) enn hos voksne (2,0, $p = 0,01$).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert noen tilfeller av akutt overdose. Det har imidlertid blitt observert nevrologiske forstyrrelser (som f.eks. cerebellar symptomer, diplopi, lateral nystagmus, redusert psykomotorisk energi, håndbevegelser og aksial hypotoni) hos barn som frivillig hadde fått over 2,5 ganger maksimalt anbefalt dose på 100 mg/kg/dag i flere år. De nevrologiske forstyrrelsene gikk gradvis tilbake etter seponering av deferipron.

Ved overdose er det nødvendig med nøye klinisk overvåking av pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske preparater, jernkelaterende midler, ATC-kode: V03AC02

Virkningsmekanisme

Det aktive stoffet er deferipron (3-hydroksy-1,2-dimetylpyridin-4-en), en bidentat ligand som bindes til jern i molarforholdet 3:1.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske studier har demonstrert at Ferriprox er effektiv i å fremme jernutskillelse, og at en total dose på 75 mg/kg per dag kan hindre progresjonen av jernakkumulasjon som vurdert ved serumferritin, hos pasienter med transfusjonsavhengig talassemia. Data hentet fra publisert litteratur angående studier om jernbalanse hos pasienter med talassemia major viser at bruk av Ferriprox samtidig med deferoksamin (samtidig bruk av begge kelatorene i løpet av samme dag, enten samtidig eller sekvensielt, f.eks. Ferriprox i løpet av dagen og deferoksamin i løpet av natten) fremmer større jernutskillelse enn hvert av legemidlene alene. Doser av Ferriprox i disse studiene varierte fra 50 til 100 mg/kg/dag og doser av deferoksamin var fra 40 til 60 mg/kg/dag. Men kelateringsterapi beskytter ikke nødvendigvis mot jernindusert organskade.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske effektstudier ble gjennomført med 500 mg filmdrasjerte tabletter.

Studiene LA16-0102, LA-01 og LA08-9701 sammenlignet effekten av Ferriprox med effekten av deferoksamin ved kontroll av serum ferritin hos pasienter med transfusjonsavhengig talassemi. Ferriprox og deferoksamin var likeverdige når det gjaldt å fremme netto stabilisering eller reduksjon av kroppens jerninnhold, til tross for kontinuerlig administrering av jerntransfusjon hos disse pasientene (det var ingen forskjell i andelen av pasienter med negativ tendens i serum ferritin mellom de to behandlingsgruppene ved regresjonsanalyse; $p > 0,05$).

En magnetisk resonans tomografi (MRI)-metode, T2*, ble også brukt til å kvantifisere jernnivået i hjertet. Jernoverskudd forårsaker konsentrasjonsavhengig svekking av MRI T2* signal, og økte jernnivåer i hjertet reduserer således MRI T2* verdier i hjertet. MRI T2* verdier på under 20 ms representerer jernoverskudd i hjertet. En økning av MRI T2* ved behandling er en indikasjon på at jern fjernes fra hjertet. Det er dokumentert en positiv korrelasjon mellom MRI T2*-verdier og hjertefunksjon (målt ved venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF)).

Studie LA16-0102 sammenlignet effekten av Ferriprox med effekten av deferoksamin med hensyn til reduksjon av jernoverskudd i hjertet og forbedring av hjertefunksjonen (som målt ved LVEF) hos pasienter med transfusjonsavhengig talassemi. 61 pasienter med jernoverskudd i hjertet som tidligere hadde fått behandling med deferoksamin ble randomisert enten til å fortsette med deferoksamin (gjennomsnittlig dose 43 mg/kg/dag; N=31) eller bytte til Ferriprox (gjennomsnittlig daglig dose 92 mg/kg/dag N=29). I løpet av studiens 12-måneders varighet var Ferriprox bedre enn deferoksamin med hensyn til å redusere jernmengden i hjertet. Det var en forbedring i hjertets T2* på over 3 ms hos pasienter som ble behandlet med Ferriprox sammenlignet med en forandring på ca. 1 ms hos pasienter behandlet med deferoksamin. På samme tid hadde LVEF økt fra baseline med $3,07 \pm 3,58$ absolutte enheter (%) i Ferriprox-gruppen og med $0,32 \pm 3,38$ absolutte enheter (%) i deferoksamin-gruppen (forskjellen mellom gruppene; $p=0,003$).

Studie LA12-9907 sammenlignet overlevelse, innsidens av hjertesykdom og progresjon av hjertesykdom hos 129 pasienter med thalassemia major som hadde fått behandling i minst 4 år med Ferriprox (N=54) eller deferoksamin (N=75). Kardiale endepunkt ble vurdert ved ekkokardiografi, elektrokardiografi, New York Heart Association klassifisering og dødsfall grunnet hjertesykdom. Det var ingen signifikant forskjell i prosentandelen av pasienter med hjertesvikt ved første kontroll (13 % for Ferriprox vs. 16 % for deferoksamin). Av pasientene med hjertesvikt ved første kontroll hadde ingen som ble behandlet med deferipron sammenlignet med fire (33 %) som ble behandlet med deferoksamin en forverring i hjertets status ($p=0,245$). Nydiagnostisert hjertesvikt forekom hos 13 (20,6 %) deferoksaminbehandlede pasienter og hos 2 (4,3 %) Ferriproxbehandlede pasienter som ikke hadde noen hjertesykdom ved første kontroll ($p=0,013$). Generelt viste færre Ferriproxbehandlede pasienter enn deferoksaminbehandlede pasienter en forverring av hjertesvikt fra første til siste kontroll (4 % vs. 20 %, $p=0,007$).

Data fra publisert litteratur er i overensstemmelse med resultatene fra selskaps-sponsede studiene, dvs. de viser mindre hjertesykdom og/eller økt overlevelse hos pasienter behandlet med Ferriprox enn hos pasienter behandlet med deferoksamin.

En randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie evaluerte effekten av samtidig behandling med Ferriprox og deferoksamin hos pasienter med thalassemia major, som tidligere har fått standard kelatering-monoterapi med subkutane deferoksamin og hadde mild til moderat jernbelastning på hjertet (myokardial $T2^*$ fra 8-20 ms). Etter randomisering fikk 32 pasienter deferoksamin (34,9 mg/kg/dag i 5 dager/uke) og Ferriprox (75 mg/kg/dag) og 33 pasienter fikk deferoksamin monoterapi (43,4 mg/kg/dag i 5 dager/uke). Etter ett års studiebehandling, opplevde pasienter som fikk samtidig kelateringsbehandling en betydelig større reduksjon i ferritin (fra 1 574 $\mu\text{g/l}$ til 598 $\mu\text{g/l}$ ved samtidig behandling vs. 1 379 $\mu\text{g/l}$ til 1 146 $\mu\text{g/l}$ med deferoksamin som monoterapi, $p < 0,001$), og signifikant større reduksjon i myokardialt jernoverskudd, som ble påvist ved en økning i MRI $T2^*$ (fra 11,7 ms til 17,7 ms med samtidig behandling vs. 12,4 ms til 15,7 ms med deferoksamin som monoterapi, $p=0,02$) og betydelig større reduksjon i jernkonsentrasjon i leveren, også påvist ved en økning i MRI $T2^*$ (fra 4,9 ms til 10,7 ms med samtidig behandling vs. 4,2 ms til 5,0 ms med deferoksamin som monoterapi, $p < 0,001$).

Studie LA37-1111 ble utført for å evaluere effekten av enkle terapeutiske (33 mg/kg) og supratherapeutiske (50 mg/kg) orale doser av deferipron på lengden av hjertets QT-intervaller hos friske forsøkspersoner. Den maksimale forskjellen mellom LS-gjennomsnittet for den terapeutiske dosen og placebo var 3,01 ms (95 % ensidig UCL: 5,01 ms) og mellom LS-gjennomsnittet for supratherapeutisk dose og placebo var 5,23 ms (95 % ensidig UCL: 7,19 ms). Det ble konkludert at Ferriprox ikke fører til noen signifikant forlengelse av QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Deferipron absorberes raskt fra øvre delen av fordøyelseskanalen. Maksimumserumkonsentrasjon oppnås 45 til 60 minutter etter en enkelt dose hos fastende pasienter. Dette kan utvides til 2 timer hos pasienter som har spist.

Etter en dose på 25 mg/kg, har minimum serumkonsentrasjoner vært detektert hos pasienter som har spist (85 $\mu\text{mol/l}$) mot de som har fastet (126 $\mu\text{mol/l}$), selv om det ikke var noen reduksjon i mengden deferipron som ble absorbert når det ble gitt sammen med mat.

Biotransformasjon

Deferipron metaboliseres hovedsakelig til konjugert glukuronid. Denne metabolitten mangler jernbindende evne pga. inaktivisering av 3-hydroksygruppe av deferipron. Maksimum serumkonsentrasjon av glukuronid inntreffer 2 til 3 timer etter at deferipron gis.

Eliminasjon

Hos mennesker elimineres deferipron hovedsakelig via nyrene. 75 % til 90 % av inntatt dose er rapportert som gjenvunnet i urinen de første 24 timene, i form av fri deferipron, glukuronidmetabolitten og jern-deferipronkomplekset. Det er rapportert om en variert mengde eliminasjon via avføringen. Halveringstiden hos de fleste pasienter er 2 til 3 timer.

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble utført en åpen, ikke-randomisert, parallellgruppe, klinisk studie for å evaluere effekten på nedsatt nyrefunksjon vedrørende sikkerhet, tolerabilitet og farmakokinetikk av én 33 mg/kg oral enkeltdose Ferriprox filmdrasjerte tabletter. Forsøkspersonene ble kategorisert i 4 grupper basert på estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR): friske frivillige (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), lett nedsatt nyrefunksjon (60-89 ml/min/1,73 m²), moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Systemisk eksponering av deferipron og metabolitten deferipron 3-O-glukuronid ble målt ved hjelp av PK-parametrene C_{max} og AUC.

Uansett grad av nedsatt nyrefunksjon, ble det meste av Ferriprox-dosen skilt ut i urin i løpet av de første 24 timene som deferipron 3-O-glukuronid. Det ble ikke registrert noen signifikant effekt på nedsatt nyrefunksjon ved systemisk eksponering av deferipron. Systemisk eksponering av inaktiv 3-O-glukuronid økte med redusert eGFR. Basert på resultatene fra studien, er det ikke nødvendig å justere doseregimet for Ferriprox hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med terminal nyresykdom er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble utført en åpen, ikke-randomisert, parallellgruppe, klinisk studie for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på sikkerhet, toleranse og farmakokinetikk av én 33 mg/kg oral enkeltdose Ferriprox filmdrasjerte tabletter. Forsøkspersonene ble kategorisert i 3 grupper ut fra Child-Pugh klassifiseringsskår: friske frivillige, lett nedsatt leverfunksjon (Klasse A: 5-6 poeng) og moderat nedsatt leverfunksjon (Klasse B: 7-9 poeng). Systemisk eksponering av deferipron og metabolitten deferiprone 3-O-glukuronid ble målt ved hjelp av PK-parametrene C_{max} og AUC. Det var ingen forskjell i AUC for deferipron i behandlingsgruppene, men C_{max} ble redusert med 20 % hos forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Deferipron-3-O-glukuronid AUC ble redusert med 10 % og C_{max} med 20 % hos forsøkspersoner med lett og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. En alvorlig bivirkning med akutt lever- og nyreskade ble observert hos én forsøksperson med moderat nedsatt leverfunksjon. Basert på resultatene fra studien, er det ikke nødvendig å justere doseregimet for Ferriprox hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Innvirkningen av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for deferipron og deferipron 3-O-glukuronid er ikke evaluert. Sikkerhet og farmakokinetikk av Ferriprox hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier er utført hos dyrearter som mus, rotter, kaniner, hunder og aper.

De mest vanlige funnene hos dyr uten jernoverskudd ved doser på 100 mg/kg/dag og høyere, var hematologiske effekter slik som benmarg hypocellularitet, og redusert hvite blodceller (WBC), røde blodceller (RBC) og/eller blodplattell i perifert blod.

Atrofi av thymus, lymfevev og testis, og hypertrofi av binyrene, ble rapportert ved doser på 100 mg/kg/dag eller høyere hos dyr uten jernoverskudd.

Det er ikke blitt utført karsinogenitetsstudier hos dyr med deferipron. Det gentoksiske potensialet hos deferipron ble evaluert i et sett av *in vitro*- og *in vivo* tester. Deferipron viste ingen direkte mutagene egenskaper, men det viste klastogene egenskaper i *in vitro*-prøver og hos dyr.

Deferipron var teratogent og embryotoksisk i reproduksjonsstudier hos drektige rotter og kaniner uten jernoverskudd, ved doser minst så lave som 25 mg/kg/dag. Ingen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterutvikling ble rapportert hos hann- og hunnrotter uten jernoverskudd som mottok deferipron oralt med doser inntil 75 mg/kg to ganger daglig i 28 dager (hann) eller 2 uker (hunn) i forkant av paring og inntil avslutning (hann) eller gjennom tidlig svangerskap (hunn). Hos hunner førte alle de testede doser til en effekt på brunstsyklusen slik at tiden til bekreftet paring ble forsinket.

Ingen prenatale og postnatale reproduksjonsstudier er utført hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Renset vann
Hydroksyetylcellulose
Glyserol (E422)
Konsentrert saltsyre (til pH-justering)
Kunstig kirsebærsmak
Peppermynnteolje
Paraoransje (E110)
Sukralose (E955)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Brukes innen 35 dager etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker av amberpolyetylentereftalat (PET) med barnesikker lås (polypropylen), og målekopp (polypropylen).

Hver pakke inneholder én flaske med 250 ml eller 500 ml mikstur, oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/108/002
EU/1/99/108/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. august 1999
Datoen for siste fornyelse: 21. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette medisinske legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal ordne med et pasientkort i hver pakke, der teksten skal inkluderes i Vedlegg IIIA. Pasientkortet skal inneholde følgende hovedbudskap:

- Øke pasientens bevissthet rundt viktigheten av regelmessig kontroll med nøytrofiltallet under behandling med deferipron
- Øke pasientens bevissthet rundt betydningen av symptomer på infeksjon mens vedkommende tar deferipron
- Advare kvinner i fertile alder mot å bli gravide fordi deferipron kan gi alvorlige skader hos fosteret.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

500 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

BOKS MED 100 TABLETTER

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert
deferipron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 500 mg deferipron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder PASIENTKORT

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/108/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ferriprox 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

500 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

BOKS MED 100 TABLETTER

ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert
deferipron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 500 mg deferipron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi (logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/108/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FLASKE MED 250 ML ELLER 500 ML MIKSTUR, OPPLØSNING****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ferriprox 100 mg/ml mikstur, oppløsning
deferipron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 100 mg deferipron (25 g deferipron i 250 ml).
Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 100 mg deferipron (50 g deferipron i 500 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E110). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning

250 ml

500 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder PASIENTKORT

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 35 dager etter åpning.

Dato åpnet: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/108/002
EU/1/99/108/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ferriprox 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKE MED 250 ML ELLER 500 ML MIKSTUR, OPPLØSNING

ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferriprox 100 mg/ml mikstur, oppløsning
deferipron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 100 mg deferipron (25 g deferipron i 250 ml).
Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 100 mg deferipron (50 g deferipron i 500 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E110). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning

250 ml

500 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 35 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi (logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

1 000 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

BOKS MED 50 TABLETTER

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert
deferipron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 000 mg deferipron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

50 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder PASIENTKORT.

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 50 dager etter åpning.

Dato åpnet: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Sørg for at boksen er godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/108/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ferriprox 1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

1 000 MG FILMDRASJERTE TABLETTER

BOKS MED 50 TABLETTER

ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert
deferipron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 000 mg deferipron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

50 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 50 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Sørg for at boksen er godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi (logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/108/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PASIENTKORT

<p>((Back cover))</p> <p>GRAVIDITET, FERTILITET, AMMING</p> <p>Ta ikke Ferriprox hvis du er gravid, prøver å bli gravid eller ammer. Ferriprox kan forårsake alvorlige skader på spedbarnet. Hvis du er gravid eller ammer under behandlingen med Ferriprox, må du gi beskjed til legen din og oppsøke legehjelp med én gang.</p> <p>Det anbefales at kvinner som kan bli gravide bruker en effektiv prevensjonsmetode under behandlingen med Ferriprox, og i minst 6 måneder etter den siste dosen. Det anbefales at menn bruker en effektiv prevensjonsmetode under behandling og i 3 måneder etter den siste dosen. Spør legen om hvilken metode som er best for deg.</p> <p style="text-align: right;">4</p>	<p>((Front Cover))</p> <p>PASIENTKORT</p> <p>Viktige sikkerhetspåminnelser for pasienter som tar Ferriprox (deferipron)</p> <p>Foreskrivende lege: _____</p> <p>Tlf.: _____</p> <p style="text-align: right;">1</p>
<p>((Inside 1))</p> <p>MÅLE ANTALLET HVITE BLODLEGEMER MED FERRIPROX</p> <p>Det er en liten mulighet for at du kan utvikle agranulocytose (veldig lavt antall hvite blodlegemer) under bruk av Ferriprox, som kan føre til en alvorlig infeksjon. Selv om agranulocytose bare oppstår hos 1 til 2 av 100 brukere, er det viktig å kontrollere blodet regelmessig.</p> <p style="text-align: right;">2</p>	<p>((Inside 2))</p> <p>Sørg for å gjøre følgende:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Få blodet ditt kontrollert hver uke i det første året med behandling med Ferriprox og deretter så ofte legen anbefaler det.2. Hvis du får symptomer på infeksjon, slik som feber, sår hals eller influensalignende symptomer, må du øyeblikkelig oppsøke helsepersonell. Ditt hvite blodcelletall må undersøkes i løpet av 24 timer for å oppdage mulig agranulocytose. <p style="text-align: right;">3</p>

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ferriprox 500 mg tablett, filmdrasjert deferipron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Et pasientkort er festet til esken. Riv av pasientkortet, fyll ut og les nøye gjennom det og ha det alltid på deg. Gi dette pasientkortet til legen hvis du får symptomer på infeksjon som feber, sår hals eller influensalignende symptomer.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Ferriprox er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ferriprox
3. Hvordan du bruker Ferriprox
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ferriprox
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ferriprox er og hva det brukes mot

Ferriprox inneholder virkestoffet deferipron. Ferriprox er en jernkelator, en type legemiddel som fjerner overflødig jern fra kroppen.

Ferriprox brukes til behandling av jernoverskudd forårsaket av hyppige blodoverføringer hos pasienter med thalassemia major når nåværende kelateringsbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig.

2. Hva du må vite før du bruker Ferriprox

Bruk ikke Ferriprox

- dersom du er allergisk overfor deferipron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en historie med gjentatte episoder med nøytropeni (lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall)).
- dersom du har en historie med agranulocytose (svært lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall)).
- dersom du for tiden tar medisiner som er kjent for å forårsake nøytropeni eller agranulocytose (se “Andre legemidler og Ferriprox”).
- dersom du er gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

- den alvorligste bivirkningen som kan oppstå mens du tar Ferriprox er et svært lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall). Denne sykdommen, som kalles alvorlig nøytropeni eller agranulocytose, har oppstått hos 1 til 2 av 100 personer som har tatt Ferriprox i kliniske studier. Fordi hvite blodceller bidrar til å bekjempe infeksjon kan et lavt nøytrofiltall utsette deg for fare for å utvikle en alvorlig og potensielt livstruende infeksjon. For å avdekke eventuell nøytropeni, vil legen be deg ta en blodprøve (for å kontrollere antall hvite blodceller) regelmessig, så ofte som hver uke, mens du får behandling med Ferriprox. Det er svært viktig at du kommer til alle disse avtalene. Se pasientkortet som er festet til esken. Hvis du får symptomer på infeksjon, slik

som feber, sår hals eller influensalignende symptomer, må du øyeblikkelig oppsøke helsepersonell. Ditt hvite blodcelletall må undersøkes i løpet av 24 timer for å oppdage mulig agranulocytose.

- Hvis du er humant immunsviktvirus (HIV)-positiv eller hvis din lever- eller nyrefunksjon er alvorlig nedsatt, kan legen din anbefale flere tester.

Legen vil også be deg om å komme inn for tester som kontrollerer hvor mye jern du har i kroppen. Dessuten kan legen be deg om at det blir tatt leverbiopsier.

Andre legemidler og Ferriprox

Ikke ta medisin som er kjent for å forårsake nøytropeni eller agranulocytose (se avsnittet om “Bruk ikke Ferriprox”). Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Ikke ta aluminiumbaserte antacida (syrenøytraliserende legemidler for magen) samtidig med Ferriprox.

Spør lege eller apotek om råd før du tar C-vitaminer sammen med Ferriprox.

Graviditet og amming

Ferriprox kan forårsake skade på ufødte spedbarn når det brukes av gravide kvinner. Ferriprox må ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Dersom du er gravid eller du blir gravid under behandling med Ferriprox, må du kontakte lege umiddelbart.

Både kvinnelige og mannlige pasienter anbefales å ta spesielle forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er noen mulighet for graviditet: Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandling med Ferriprox og i 6 måneder etter den siste dosen. Menn anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter den siste dosen. Dette bør diskuteres med legen din.

Ikke bruk Ferriprox dersom du ammer. Se pasientkortet som er festet til esken.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant.

3. Hvordan du bruker Ferriprox

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Mengden Ferriprox du tar avhenger av hvor mye du veier. Den vanlige dosen er 25 mg/kg, 3 ganger om dagen, tilsvarende en total daglig dose på 75 mg/kg. Total daglig dose skal ikke overstige 100 mg/kg. Ta den første dosen om morgenen. Ta den andre dosen kl 12. Ta den tredje dosen om kvelden. Ferriprox kan tas med eller uten mat; det kan imidlertid være lettere å huske å ta Ferriprox hvis du tar det sammen med måltidene.

Dersom du tar for mye av Ferriprox

Det finnes ikke noen rapporter vedrørende akutt overdose med Ferriprox. Hvis du ved en feiltakelse har tatt mer enn den foreskrevet dosering, skal du kontakte legen din.

Dersom du har glemt å ta Ferriprox

Ferriprox er mest effektiv dersom du ikke glemmer noen doser. Dersom du glemmer å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det, og ta neste dose til fastsatt tid. Dersom du glemmer mer enn en dose skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for de glemte enkeltdosene – fortsett å ta dem til vanlig tid. Ikke forandre den daglige dosen uten å snakke med legen på forhånd.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Den alvorligste bivirkningen av Ferriprox er et svært lavt antall hvite blodceller (nøytrofiltall). Denne tilstanden, som kalles alvorlig nøytropeni eller agranulocytose, har forekommet hos 1 til 2 av 100 personer som har tatt Ferriprox i kliniske studier. Et lavt antall hvite blodceller kan være forbundet med en alvorlig og potensielt livstruende infeksjon. Rådfør deg umiddelbart med lege dersom du får symptomer på infeksjon, for eksempel feber, sår hals eller influensalignende symptomer.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- rødaktig/brun urin.

Dersom du opplever kvalme eller oppkast kan det hjelpe og ta Ferriprox sammen med mat. Misfarget urin er svært vanlig og er ikke farlig.

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer):

- lavt antall hvite blodceller (agranulocytose og nøytropeni)
- hodepine
- diaré
- økte leverenzzymer
- tretthet
- økt appetitt.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data):

- allergiske reaksjoner inkluderer hudutslett og elveblest.

Tilfeller av leddsmerte og hevelse varierte fra mild smerte i ett eller flere ledd til alvorlig funksjonshemming. I de fleste tilfellene forsvant smerten mens pasienten fortsatte å ta Ferriprox.

Nevrologiske lidelser (som skjelving, problemer med å gå, dobbeltsyn, ufrivillige muskelsammentrekninger, problemer med koordinasjon av bevegelser) rapportert hos barn som frivillig hadde fått over dobbelt av maksimalt anbefalt dose på 100 mg/kg/dag i flere år og har også blitt observert hos barn som ble behandlet med standarddoser av deferipron. Disse symptomene forsvant hos barna etter at behandlingen med Ferriprox ble avstuttet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ferriprox

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ferriprox

Virkestoffet er deferiprone. Virkestoff er deferipron 500 mg/tablett.

Andre innholdsstoffer er:

tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, kolloid vannfri silika

belegg: hypromellose, makrogol, titandioksid

Hvordan Ferriprox ser ut og innholdet i pakningen

Hvit til off-white, kapselformet filmdrasjert tablett med med "APO" halvert "500" påtrykt på den ene siden, og glatt på den andre. Tabletten er 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm og har delestrek. Tabletten kan deles i like halvdel. Ferriprox er pakket i bokser med 100 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Tilvirker:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: + 357 25 371056

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ferriprox 100 mg/ml mikstur, oppløsning deferipron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Et pasientkort er festet til esken. Riv av pasientkortet, fyll ut og les nøye gjennom det og ha det alltid på deg. Gi dette pasientkortet til legen hvis du får symptomer på infeksjon som feber, sår hals eller influensalignende symptomer.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Ferriprox er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ferriprox
3. Hvordan du bruker Ferriprox
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ferriprox
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ferriprox er og hva det brukes mot

Ferriprox inneholder virkestoffet deferipron. Ferriprox er en jernkelator, en type legemiddel som fjerner overflødig jern fra kroppen.

Ferriprox brukes til behandling av jernoverskudd forårsaket av hyppige blodoverføringer hos pasienter med thalassemia major når nåværende kelateringsbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig.

2. Hva du må vite før du bruker Ferriprox

Bruk ikke Ferriprox

- hvis du er allergisk overfor deferipron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en historie med gjentatte episoder med nøytropeni (lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall)).
- hvis du har en historie med agranulocytose (svært lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall)).
- hvis du for tiden tar medisiner som er kjent for å forårsake nøytropeni eller agranulocytose (se “Andre legemidler og Ferriprox”).
- hvis du er gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

- den alvorligste bivirkningen som kan oppstå mens du tar Ferriprox er et svært lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall). Denne sykdommen, som kalles alvorlig nøytropeni eller agranulocytose, har oppstått hos 1 til 2 av 100 personer som har tatt Ferriprox i kliniske studier. Fordi hvite blodceller bidrar til å bekjempe infeksjon kan et lavt nøytrofiltall utsette deg for fare for å utvikle en alvorlig og potensielt livstruende infeksjon. For å avdekke eventuell nøytropeni, vil legen be deg ta en blodprøve (for å kontrollere antall hvite blodceller) regelmessig, så ofte som hver uke, mens du får behandling med Ferriprox. Det er svært viktig at du kommer til alle disse avtalene. Se pasientkortet som er festet til esken. Hvis du får symptomer på infeksjon, slik som feber, sår hals eller influensalignende symptomer, må du øyeblikkelig oppsøke

helsepersonell. Ditt hvite blodcelletall må undersøkes i løpet av 24 timer for å oppdage mulig agranulocytose.

- Hvis du er humant immunsviktvirus (HIV)-positiv eller hvis din lever- eller nyrefunksjon er alvorlig nedsatt, kan legen din anbefale flere tester.

Legen vil også be deg om å komme inn for tester som kontrollerer hvor mye jern du har i kroppen. Dessuten kan legen be deg om at det blir tatt leverbiopsier.

Andre legemidler og Ferriprox

Ikke ta medisin som er kjent for å forårsake nøytropeni eller agranulocytose (se avsnittet om “Bruk ikke Ferriprox”). Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Ikke ta aluminiumbaserte antacida (syrenøytraliserende legemidler for magen) samtidig med Ferriprox.

Spør lege eller apotek om råd før du tar C-vitaminer sammen med Ferriprox.

Graviditet og amming

Ferriprox kan forårsake skade på ufødte spedbarn når det brukes av gravide kvinner. Ferriprox må ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Dersom du er gravid eller du blir gravid under behandling med Ferriprox, må du kontakte lege umiddelbart.

Både kvinnelige og mannlige pasienter anbefales å ta spesielle forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er noen mulighet for graviditet: Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandling med Ferriprox og i 6 måneder etter den siste dosen. Menn anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter den siste dosen. Dette bør diskuteres med legen din.

Ikke bruk Ferriprox dersom du ammer. Se pasientkortet som er festet til esken.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant.

Ferriprox mikstur inneholder paraoransje (E110)

Paraoransje (E110) er et fargestoff som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Ferriprox

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Mengden Ferriprox du tar avhenger av hvor mye du veier. Den vanlige dosen er 25 mg/kg, 3 ganger om dagen, tilsvarende en total daglig dose på 75 mg/kg. Total daglig dose skal ikke overstige 100 mg/kg. Bruk målekoppen til å måle volumet som er foreskrevet av legen. Ta den første dosen om morgenen. Ta den andre dosen kl 12. Ta den tredje dosen om kvelden. Ferriprox kan tas med eller uten mat; det kan imidlertid være lettere å huske å ta Ferriprox hvis du tar det sammen med måltidene.

Dersom du tar for mye av Ferriprox

Det finnes ikke noen rapporter vedrørende akutt overdose med Ferriprox. Hvis du ved en feiltakelse har tatt mer enn den foreskrevne dosen, skal du kontakte legen din.

Dersom du har glemt å ta Ferriprox

Ferriprox er mest effektiv dersom du ikke glemmer noen doser. Dersom du glemmer å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det, og ta neste dose til fastsatt tid. Dersom du glemmer mer enn en dose skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for de glemte enkeltdosene – fortsett å ta dem til vanlig tid. Ikke forandre den daglige dosen uten å snakke med legen på forhånd.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Den alvorligste bivirkningen av Ferriprox er et svært lavt antall hvite blodceller (nøytrofiltall). Denne tilstanden, som kalles alvorlig nøytropeni eller agranulocytose, har forekommet hos 1 til 2 av 100 personer som har tatt Ferriprox i kliniske studier. Et lavt antall hvite blodceller kan være forbundet med en alvorlig og potensielt livstruende infeksjon. Rådfør deg umiddelbart med lege dersom du får symptomer på infeksjon, for eksempel feber, sår hals eller influensalignende symptomer.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- røddaktig/brun urin.

Dersom du opplever kvalme eller oppkast kan det hjelpe og ta Ferriprox sammen med mat. Misfarget urin er svært vanlig og er ikke farlig.

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer):

- lavt antall hvite blodceller (agranulocytose og nøytropeni)
- hodepine
- diaré
- økte leverenzzymer
- tretthet
- økt appetitt.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data):

- allergiske reaksjoner inkluderer hudutslett og elveblest.

Tilfeller av leddsmerte og hevelse varierte fra mild smerte i ett eller flere ledd til alvorlig funksjonshemming. I de fleste tilfellene forsvant smerten mens pasienten fortsatte å ta Ferriprox.

Nevrologiske lidelser (som skjelving, problemer med å gå, dobbeltsyn, ufrivillige muskelsammentrekninger, problemer med koordinasjon av bevegelser) rapportert hos barn som frivillig hadde fått over dobbelt av maksimalt anbefalt dose på 100 mg/kg/dag i flere år og har også blitt observert hos barn som ble behandlet med standarddoser av deferipron. Disse symptomene forsvant hos barna etter at behandlingen med Ferriprox ble avsluttet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ferriprox

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Brukes innen 35 dager etter åpning. Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ferriprox

Virkestoffet er deferipron. Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 100 mg deferipron.

Andre innholdsstoffer er: rensset vann, hydroetylcellulose, glyserol (E422), konsentrert saltsyre (til pH-justering), kunstig kirsebærsmak, peppermynteolje, paraoransje (E110), sukralose (E955). Se avsnitt 2 «Ferriprox mikstur inneholder paraoransje (E110)».

Hvordan Ferriprox ser ut og innholdet i pakningen

Gjennomsiktig væske med rødoransje farge. Ferriprox er pakket i flasker med 250 ml eller 500 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

Tilvirker:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.
Archimedesweg 25
2333 CM Leiden
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: + 357 25 371056

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ferriprox 1 000 mg tablett, filmdrasjert deferipron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulig bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Et pasientkort er festet til esken. Riv av pasientkortet, fyll ut og les nøye gjennom det og ha det alltid på deg. Gi dette pasientkortet til legen hvis du får symptomer på infeksjon som feber, sår hals eller influensalignende symptomer.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Ferriprox er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ferriprox
3. Hvordan du bruker Ferriprox
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ferriprox
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ferriprox er og hva det brukes mot

Ferriprox inneholder virkestoffet deferipron. Ferriprox er en jernkelator, en type legemiddel som fjerner overflødig jern fra kroppen.

Ferriprox brukes til behandling av jernoverskudd forårsaket av hyppige blodoverføringer hos pasienter med thalassemia major når nåværende kelateringsbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig.

2. Hva du må vite før du bruker Ferriprox

Bruk ikke Ferriprox

- hvis du er allergisk overfor deferipron eller et noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en historie med gjentatte episoder med nøytropeni (lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall).
- hvis du har en historie med agranulocytose (svært lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall).
- hvis du for tiden tar medisiner som er kjent for å forårsake nøytropeni eller agranulocytose (se “Andre legemidler og Ferriprox”).
- hvis du er gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

- den alvorligste bivirkningen som kan oppstå mens du tar Ferriprox er et svært lavt antall hvite blodceller (lavt nøytrofiltall). Denne sykdommen, som kalles alvorlig nøytropeni eller agranulocytose, har oppstått hos 1 til 2 av 100 personer som har tatt Ferriprox i kliniske studier. Fordi hvite blodceller bidrar til å bekjempe infeksjon kan et lavt nøytrofiltall utsette deg for fare for å utvikle en alvorlig og potensielt livstruende infeksjon. For å avdekke eventuell nøytropeni, vil legen be deg ta en blodprøve (for å kontrollere antall hvite blodceller) regelmessig, så ofte som hver uke, mens du får behandling med Ferriprox. Det er svært viktig at du kommer til alle disse avtalene. Se pasientkortet som er festet til esken. Hvis du får symptomer på infeksjon, slik som feber, sår hals eller influensalignende symptomer, må du øyeblikkelig oppsøke

- helsepersonell. Ditt hvite blodcelletall må undersøkes i løpet av 24 timer for å oppdage mulig agranulocytose.
- Hvis du er humant immunsviktvirus (HIV)-positiv eller hvis din lever- eller nyrefunksjon er alvorlig nedsatt, kan legen din anbefale flere tester.

Legen vil også be deg om å komme inn for tester som kontrollerer hvor mye jern du har i kroppen. Dessuten kan legen be deg om at det blir tatt leverbiopsier.

Andre legemidler og Ferriprox

Ikke ta medisin som er kjent for å forårsake nøytropeni eller agranulocytose (se avsnittet om “Bruk ikke Ferriprox”). Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Ikke ta aluminiumbaserte antacida (syrenøytraliserende legemidler for magen) samtidig med Ferriprox.

Spør lege eller apotek om råd før du tar C-vitaminer sammen med Ferriprox.

Graviditet og amming

Ferriprox kan forårsake skade på ufødte spedbarn når det brukes av gravide kvinner. Ferriprox må ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Dersom du er gravid eller du blir gravid under behandling med Ferriprox, må du kontakte lege umiddelbart.

Både kvinnelige og mannlige pasienter anbefales å ta spesielle forholdsregler ved seksuell aktivitet dersom det er noen mulighet for graviditet: Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandling med Ferriprox og i 6 måneder etter den siste dosen. Menn anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter den siste dosen. Dette bør diskuteres med legen din.

Ikke bruk Ferriprox dersom du ammer. Se pasientkortet som er festet til esken.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant.

3. Hvordan du bruker Ferriprox

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Mengden Ferriprox du tar avhenger av hvor mye du veier. Den vanlige dosen er 25 mg/kg, 3 ganger om dagen, tilsvarende en total daglig dose på 75 mg/kg. Total daglig dose skal ikke overstige 100 mg/kg. Ta den første dosen om morgenen. Ta den andre dosen kl 12. Ta den tredje dosen om kvelden. Ferriprox kan tas med eller uten mat; det kan imidlertid være lettere å huske å ta Ferriprox hvis du tar det sammen med måltidene.

Dersom du tar for mye av Ferriprox

Det finnes ikke noen rapporter vedrørende akutt overdose med Ferriprox. Hvis du ved en feiltakelse har tatt mer enn den foreskrevet dosering, skal du kontakte legen din.

Dersom du har glemt å ta Ferriprox

Ferriprox er mest effektiv dersom du ikke glemmer noen doser. Dersom du glemmer å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det, og ta neste dose til fastsatt tid. Dersom du glemmer mer enn en dose skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for de glemte enkeltdosene – fortsett å ta dem til vanlig tid. Ikke forandre den daglige dosen uten å snakke med legen på forhånd.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Den alvorligste bivirkningen av Ferriprox er et svært lavt antall hvite blodceller (nøytrofiltall). Denne tilstanden, som kalles alvorlig nøytropeni eller agranulocytose, har forekommet hos 1 til 2 av 100 personer som har tatt Ferriprox i kliniske studier. Et lavt antall hvite blodceller kan være forbundet med en alvorlig og potensielt livstruende infeksjon. Rådfør deg umiddelbart med lege dersom du får symptomer på infeksjon, for eksempel feber, sår hals eller influensalignende symptomer.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- rødaktig/brun urin.

Dersom du opplever kvalme eller oppkast kan det hjelpe og ta Ferriprox sammen med mat. Misfarget urin er svært vanlig og er ikke farlig.

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer):

- lavt antall hvite blodceller (agranulocytose og nøytropeni)
- hodepine
- diaré
- økte leverenzymmer
- tretthet
- økt appetitt.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data):

- allergiske reaksjoner inkluderer hudutslett og elveblest.

Tilfeller av leddsmerte og hevelse varierte fra mild smerte i ett eller flere ledd til alvorlig funksjonshemming. I de fleste tilfellene forsvant smerten mens pasienten fortsatte å ta Ferriprox.

Nevrologiske lidelser (som skjelving, problemer med å gå, dobbeltsyn, ufrivillige muskelsammentrekninger, problemer med koordinasjon av bevegelser) rapportert hos barn som frivillig hadde fått over dobbelt av maksimalt anbefalt dose på 100 mg/kg/dag i flere år og har også blitt observert hos barn som ble behandlet med standarddoser av deferipron. Disse symptomene forsvant hos barna etter at behandlingen med Ferriprox ble avstuttet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ferriprox

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Sørg for at boksen er godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Brukes innen 50 dager etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ferriprox

Virkestoffet er deferipron. Hver tablett inneholder 1 000 mg deferipron.

Andre ingredienser:

tablettkjerne: metylcellulose, krysspovidon, magnesiumstearat

belegg: hypromellose, hydroksypropyl cellulose, makrogol, titandioksid

Hvordan Ferriprox ser ut og innholdet i pakningen

Hvit til off-white, kapselformet filmdrasjert tablett med med "APO" halvert "1000" påtrykt på den ene siden, og glatt på den andre. Tabletten er 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm og har delestrek. Tabletten kan deles i like halvdel. Ferriprox er pakket i bokser med 50 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Tilvirker:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: + 357 25 371056

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.